BNP, NT-Pro-BNP : quel peptide natriurétique choisir ?

P. JOURDAIN
Unité Thérapeutique d'Insuffisance Cardiaque,
Centre Hospitalier R. Dubos, PONTOISE.

Le NT-Pro-BNP et le BNP sont deux peptides apparentés. Pour autant, ils présentent chacun des spécificités qui en font deux entités séparées.

Le BNP est une molécule active alors que le NT-Pro-BNP est inactif. Le BNP a une demi-vie courte et le NT-Pro-BNP une demi-vie longue, le BNP est mesuré par des méthodes présentant une variabilité en général plus grande que celles dosant le NT-Pro-BNP…

L'important est de savoir utiliser ces peptides et de se tenir à une seule molécule et un seul mode de dosage.

En fonction de l'application et de la population étudiée, il peut être parfois plus judicieux d'opter pour l'un ou l'autre de ces peptides en se calquant sur les études publiées, mais l'important est de savoir les manier et d'en acquérir l'expérience.

Sur le plan du coût, les deux peptides sont remboursés sur la même base de B 100 en ville comme à l'hôpital.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le BNP est de découverte récente. Il fut mis en évidence dans le cerveau en 1988, d'où son nom de Brain Natriuretic peptide qui peut prêter à confusion. C'est une molécule de 32 acides aminés. Le BNP est sécrété quasi exclusivement par les myocytes ventriculaires chez le sujet sain comme chez le patient insuffisant cardiaque.

Dans des conditions normales, la sécrétion du BNP est presque totalement liée au ventricule gauche. Le précurseur du BNP est le pro-BNP, structure de 108 acides aminés, clivé secondairement en BNP, qui représente la partie C terminale du Pro-BNP et une séquence N terminale appelée N terminal-Pro-BNP. A la différence du BNP, le NT-Pro-BNP n'est pas une molécule active et est éliminé directement par voie urinaire. Selon certains auteurs, le Pro-BNP serait présent en petites quantités dans la circulation générale.

Le BNP est contenu dans des microgranules intramyocytaires. Le stock ainsi disponible est encore actuellement mal évalué, mais serait minime. Dans les conditions pathologiques, on assiste à une activation très rapide des mécanismes de synthèse avec une production rapide d'ARN messager. L'augmentation du BNP dans ces conditions serait liée à une augmentation de la synthèse de novo plus qu'au relargage dans la circulation à partir des microgranules.

Le BNP agit par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires. Les neuropeptides, récepteurs ou NPR de type A et B, sont superposables et agissent par l'intermédiaire de la formation de GMPc. Le NPR type C sert à rendre inactif les peptides natriurétiques. Sa demi-vie est de 20,7 ± 1,9 minute. Sa courte demi-vie permet de suivre assez rapidement ses variations.

Le NT-Pro-BNP est éliminé par voie urinaire. C'est une molécule sans action biologique connue. Sa demi-vie est plus longue que celle du BNP et se situe aux alentours de 90 à 120 minutes, ce qui fait que les variations de ce peptide seront mesurables à un intervalle de 12 heures. Son taux sérique est plus important que celui du BNP, ce qui conduit à moins d'imprécision dans la mesure. Le NT-Pro-

BNP semble plus stable dans le temps que le BNP. Par contre, il est probablement plus dépendant du débit de filtration rénal.

La différence entre les demi-vies du BNP et du NT-Pro-BNP explique que les concentrations molaires de ces deux peptides ne puissent être équivalents même si pour chaque peptide de type BNP créé et sécrété un peptide NT-Pro-BNP est créé. Les taux ne sont donc pas comparables…

METHODES DE DOSAGE

La méthode de dosage a son importance pour l'analyse du résultat de BNP. En effet, la logique qui voudrait que les différents résultats mesurés selon les différentes méthodes concernant un même peptide soient identiques n'est pas respectée. Même si les méthodes restent cohérentes entre elles et qu'à l'échelle d'une population il existe une corrélation "variable" entre les différentes méthodes, cela n'est pas vrai à l'échelle individuelle. **On doit donc utiliser une seule et même méthode de dosage si l'on veut suivre un patient.** Ces différences impliquent de faire la liaison entre une méthode de dosage et le seuil proposé pour une application donnée. Un résultat pour une méthode donnée ne peut être extrapolé à une autre méthode de dosage sans avoir revalidé ce seuil en prospectif.

Ces variations sont liées d'une part au caractère immunologique de la méthode, les différentes techniques utilisant des anticorps différents avec des affinités différentes, et d'autre part aux variations induites par la technologie utilisée (plus de variabilité sur une structure déportée plus rustique que les dosages sur automate).

1. – Actuellement, les taux plasmatiques de BNP peuvent être mesurés au moyen de plusieurs types de méthodes :

• ***La méthode classique immunoradiologique, ou "méthode chaude", fut la première mise au point par le Laboratoire Shionogi***

En tant que méthode radio-immunologique, elle nécessite un laboratoire capable de manipuler des substances radioactives. Ce kit utilise une méthode sandwich sur phase solide. Deux anticorps monoclonaux ont été préparés contre deux sites antigéniques (région C terminale et structure annulaire du BNP). Le premier est adsorbé sur la bille et le second, marqué à l'iode 125, est utilisé comme traceur. Les molécules présentes dans les échantillons à tester sont prises en sandwich entre les deux anticorps. L'excès de traceur est alors éliminé par lavage. Il ne reste alors sur la bille que le complexe antigène (BNP)/anticorps adsorbé/anticorps marqué. La radioactivité alors mesurée est proportionnelle à la quantité de BNP initialement présente dans l'échantillon.

Le prélèvement doit être effectué dans des conditions précises, sur des tubes contenant des antiprotéases. Le prélèvement doit être immédiatement mis au frais, puis conservé à -20 °C. Cette méthode de dosage implique également une incubation variable selon les équipes, mais qui interdit en pratique de rendre les résultats au clinicien avant le lendemain matin. De plus, le dosage se faisant au moyen de trousses de 50 tubes, un dosage "au coup par coup" est peu réalisable en pratique courante.

• ***La technique par immunofluorescence, ou "méthode froide", est de découverte plus récente***

C'est la découverte de cette technique de dosage qui a permis au clinicien d'utiliser le BNP en pratique courante. Elle est commercialisée par la société Biosite par l'intermédiaire de son système "in time triage". Elle permet d'obtenir le dosage plasmatique de BNP en 15 minutes au moyen de sang veineux périphérique. Celui-ci est placé dans une barrette ensuite positionnée dans un appareil portable. Un taux de BNP inférieur à 30 pg/mL est considéré comme normal selon cette méthode de dosage. La variabilité est fonction du seuil analysé, mais se situe entre 8 et 15 %.

• ***De nouvelles techniques de dosage du BNP sur automate se développent actuellement***

Elles permettent le dosage du BNP sur des automates de laboratoire "classiques", ce qui permet de diminuer la variabilité liée à la mesure et à la difficulté d'effectuer un grand nombre de mesures. Ces techniques sont basées sur un automate de marque Beckman, Axsym (Abbott diagnostic.) ou Centaur (Bayer Inc.). L'utilisation en pratique courante de ces différents types de méthode de dosage nécessite confirmation prospective des seuils proposés en méthode triage… La corrélation entre les différentes méthodes de dosage et leurs performances respectives est variable.

2. – Le dosage du NT-Pro-BNP

Il se fait par méthode sandwich sur automate Elecsys (lab. Roche). Ce dosage se fait au moyen de deux épitopes : un épitope de détection et un épitope de dosage. Cette méthode permet d'obtenir rapidement le taux de NT-Pro-BNP sur du sang

POINTS FORTS

- ► Le BNP et le NT-Pro-BNP sont deux peptides différents bien qu'apparentés.
- ► Chacun d'entre eux présente des spécificités différentes qui feront préférer l'un ou l'autre dosage.
- ► Ils ne sont pas interchangeables et il est important en particulier pour le BNP de réaliser les différents dosages au cours d'un suivi par exemple par la même méthode biochimique.
- ► La coopération biochimiste/clinicien est un des éléments majeurs de leur bonne utilisation.

veineux périphérique. Le taux de réaction croisée avec les autres types de peptides natriurétiques est très faible et la variabilité liée à la méthode est de moins de 5 %. La normale du NT-Pro-BNP est variable en fonction de l'âge et du sexe. D'autres laboratoires développent ce type de dosage sous licence.

BNP, NT-PRO-BNP ET PERFORMANCES EN PRATIQUE COURANTE *(tableau I)*

BNP et NT-Pro-BNP ont tous deux prouvé leurs possibilités tant diagnostiques que pronostiques dans l'insuffisance cardiaque. Leur application dans la stratification du risque dans le postinfarctus comme à court ou moyen terme dans les syndromes coronariens aigus ou dans l'aide à l'optimisation thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque commence à se développer compte tenu de l'accumulation de preuves.

Certains auteurs ont essayé de comparer ces deux peptides avec des résultats non décisifs, chaque peptide ayant ses avantages et ses inconvénients, dépendance de la fonction rénale pour le NT-Pro-BNP, plus grande variabilité liée à la méthode de dosage pour le BNP. Le débat concernant cette question tourne donc à l'affrontement d'experts plus qu'à la mise en évidence irréfutable de preuves de la supériorité d'un marqueur par rapport à l'autre. Les différences mises en évidence reflètent souvent certaines particularités des populations étudiées (pourcentage de patients âgés, pourcentage de patients insuffisants rénaux…).

Le choix de l'utilisation d'un marqueur par rapport à l'autre va donc particulièrement dépendre des applications prévues et des besoins spécifiques attendus. Nous avons essayé de comparer NT-Pro et BNP dans le ***tableau I***. Un élément important du choix est l'existence d'un consensus international sur les seuils susceptibles d'être proposés pour une méthode de dosage et une application données. En l'absence de tels seuils, il convient de réaliser une gamme en prospectif afin de valider les seuils de la littérature en fonction du recrutement local.

CONCLUSION

NT-Pro-BNP comme BNP sont actuellement deux marqueurs arrivés à maturité. L'utilisation de l'un et de l'autre est validée sur des preuves scientifiques irréfutables et leur utilité est

	BNP (Triage Biosite Inc.)	NT-Pro-BNP (lab. Roche diag.)
Dosage	Déporté, console portable	Centralisé
Méthode de dosage	Simple, mais réalisation des dosages un par un	Automatisée, réalisation facile d'un grand nombre de dosages.
Rendu des résultats	15 minutes	En pratique 45 minutes à 1 heure 30 en fonction du délai d'acheminement des tubes et des résultats…
Variabilité de la méthode	Forte de 13 à 15 %	Faible < 5 %
Molécule	Biologiquement active	Inactive
Stabilité	Bonne	Excellente
Elimination	Via des récepteurs de clearance	Par voie rénale sans clivage préalable
Seuils dans le diagnostic de l'insuffisance cardiaque	Particulièrement bien documentés	Documentés mais variables selon les études
Influence de la fonction rénale	Modeste	Parfois importante
Influence de l'âge	Oui, bien documentée, quasi linéaire	Relation complexe (influence des cofacteurs) Documentée (125 pg/mL < 75 ans, 450 pg/mL au-delà) variable chez homme et femme.

Tableau I : *BNP et NT-Pro-BNP.*

actuellement reconnue par l'ensemble des grandes organismes de santé et les Sociétés savantes.

Le choix de l'un ou de l'autre de ces marqueurs fait intervenir à la fois des critères médicaux (consensus sur les seuils à utiliser pour une méthode donnée, applications validées pour le marqueur considéré…), locaux (possibilités du laboratoire de biochimie, automate disponible) et pratiques (nécessité d'un usage déporté, nécessité d'un rendu des résultats rapide, et surtout coûts négociés…).

L'important est de disposer du dosage d'un peptide natriurétique de type B ou dérivé. Il faut par contre particulièrement bien réfléchir aux utilisations programmées et former les cliniciens et biochimistes à l'analyse du résultat rendu avant de décider quelle méthode adopter. ■

Bibliographie

1. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K *et al*. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans : evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*, 1991 ; 87 : 1 402-12.

2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 321-8.

3. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail*, 2004 ; 6 : 63-70.

4. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM *et al*. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 161-7.

5. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail*, 2004 ; 6 : 257-60.

6. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB. Sedor FA, Butch AW. Applec, Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta*, 2003 ; 338 : 107-15.

7. Pfister R, Scholz M, Wielckens K *et al*. Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail*, 2004 ; 6 : 289-93.

8. Wu A, Smith A, Wieczorek S *et al*. Biological variation for N-Terminal Pro- and B type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 2003 ; 92 : 628-31.

9. Vogeser M, Jacob K. B-type natriuretic peptide (BNP) – validation of an immediate response assay. *Clin Lab*, 2001 ; 47 : 29-33.

10. Masson S, Vago T, Baldi G. Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med*, 2002 ; 40 : 761-3.

11. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T *et al*. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care : a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2004 ; 6 : 295-300.

12. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A *et al*. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J*, 2003 ; 24 : 1710-8.

CoOlmetec : Pour une meilleure prise en charge des hypertendus à risque

CoOlmetec est une association thérapeutique synergique, efficace et bien tolérée d'olmesartan et d'hydrochlorothiazide, aux doses de 12,5 et 25 mg.

CoOlmetec est recommandé chez les hypertendus sévères (PA > 180 et/ou 110 mmHg) et en cas d'hypertension légère à modérée chez les patients à risque cardiovasculaire élevé (diabétiques, insuffisants rénaux, porteurs d'un syndrome métabolique…).

Un important travail de littérature montre que CoOlmetec est très bien placé en termes de puissance, de répondeurs et de patients normalisés par rapport aux autres associations HCTZ-ARA II. Les études confirment l'efficacité de CoOlmetec 20/12,5 sur l'Olmetec 20 et du CoOlmetec 20/25 sur les deux autres.

Dans le cadre des dernières recommandations, l'HAS 2005 propose d'instaurer une bithérapie moins de 4 semaines après l'initiation d'une monothérapie. Dans ce cadre, CoOlmetec peut occuper une place importante dans l'arsenal thérapeutique.

Rappelons qu'il y a 8 millions d'hypertendus en France et que seulement 30 % des hypertendus traités sont contrôlés à moins de 140/90 mmHg. ■

Communiqué des Laboratoires Merck et Sankyo Pharma.

Telmisartan : un effet plus prononcé sur la PA matinale du sujet âgé ayant une HTA systolique

Une HTA systolique isolée (PAS ≥ 160 mmHg et PAD < 95 mmHg) est observée chez plus de 2/3 des hypertendus de plus de 60 ans et chez 3/4 de ceux de plus de 75 ans. Dans le cadre de ce type d'HTA, l'étude ATHOS comparant le telmisartan, un antagoniste sélectif des récepteurs AT1 de l'angiotensine 2, à l'amlodipine a montré que le telmisartan a un effet plus prononcé pour réduire la PA de jour, du fait d'une plus grande efficacité sur la PA matinale. Les deux antihypertenseurs ont, en revanche, un effet comparable sur la PAS de fin de nuit.

Afin que soit mieux connue l'évolution de l'HTA sous traitement, le Laboratoire Boehringer a mis en place l'étude SURGE, étude observationnelle coordonnée en France par R. Asmar et B. Vaisse, dont l'objectif est d'évaluer chez des hypertendus le degré de contrôle de la PA, en particulier sur la PA matinale par automesure ou par mesure ambulatoire. Les résultats sont attendus pour fin 2006. ■